

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1951

THÈSE

451

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

M^{me} Jeanine, Suzanne VAYSSE

Née le 29 Mars 1929, à Bry-sur-Marne (Seine-et-Marne)

Présentée et soutenue publiquement le

LES LIMITES ET LES RISQUES
DE L'ACIDE PARA-AMINO-SALICYLIQUE
DANS LE TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE

Président : M. H. BENARD, Professeur

PARIS

D. P. TAIB

8, Rue Casimir-Delavigne

1951

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1951

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE
(diplôme d'Etat)

par

Mme Jeanine, Suzanne V A Y S S E
Née le 29 mars 1921 à Bry-sur-Marne (Seine)

--:-

Présentée et soutenue publiquement le

--:-

LES LIMITES ET LES RISQUES
DE L'ACIDE PARA-AMINO-SALICYLIQUE
DANS LE TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE. -

--:-

Président : Monsieur H. BENARD (Professeur).

PARIS
D.P. TALB
8, rue Casimir Delavigne
1951.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

DOYENS HONORAIRES :

MM. BALTHAZARD, BAUDOIN,

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BALTHAZARD, BASSET, BAUDOIN, BRINDEAU,
E. BRUMPT, CARNOT, CHEVASSU, CHIRAY, CLERC,
DELBET, GUILLAIN, HARTMANN, LAIGNEL-LAVASTINE,
LAUBRY, LEMIERRE, LHERMITTE, LOEPER, MARION,
MATHIEU, MULON, OMBREDANNE, ROUVIERE, SANNIE,
SEBILEAU, SEZARY, TANON.

DOYEN Léon BINET

Membre de l'Institut

ASSEESSEUR Jean VERNE

I. - PROFESSEURS.

	MM.
Anatomie	OLIVIER
Anatomie pathologique	LEROUX
Bactériologie	GASTINEL
Biologie médicale	VERNE
Cancérologie médicale, sociale	HUGUENIN
Carcinologie	OBERLING
Chimie médicale	POLONOVSKI
	BROCQ
Cliniques chirur. { Hôtel Dieu	CADENAT
	MONDOR
	QUENU
	MERLE d'AU-
Clinique chirurgicale répara-	BIGNE
trice et orthopédique	DONZELOT
Clinique de cardiologie	FEVRE
Clinique chirurgicale infan-	
tile et d'orthopédie	MONOD
Clinique chir. pleuro-pulmon.	BERNARD
Clinique de la tuberculose	PETIT -
Clinique de neuro-chirurgie	DUTAILLIS
	LELONG
Clinique de puériculture	GOUGEROT
Clinique des maladies cutanées	
et syphilitiques	CHEVALLIER
Clinique des maladies du sang	ALAJOUANINE
Clinique des maladies du sys-	
tème nerveux	DEBRE
Clinique des maladies des enf.	MOLLARET
Clinique des maladies infect.	

MM.

Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY
Clinique gynécologique	F. BRENTANO
	BENARD
	LAROCHE
	MOREAU
	LIAN
Cliniques médicales	J. BESANCON
Clinique méd. hydro-climato. thérap.	PASTEUR V-R.
Clinique médicale propédeutique	LANTUEJOL
	LEVY-SOLAL
Cliniques obstétricales	N...
Clinique ophtalmologique	VELTER
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER
Clinique rhumatologique	COSTE
Clinique stomatologique	DECHAUME
Clinique urologique	FEY
Embryologie	GIROUD
Histoire de la méd. et de la chir.	BARIETY
Histologie	CHAMPY
Hygiène et clinique première enf.	CATHALA
Hygiène et méd. préventive	JOANNON
Médecine du Travail	DESOILLE
Médecine légale	PIEDELIEVRE
Parasitologie et histoire natu- relle médicale	GAILLIARD
Pathologie chirurgicale	de GAUDART d'A.
Pathologie exotique	LAVIER
Patho. expérimentale et comparée	LEMAIRE
Pathologie médicale	N...
Path. et thérapeut. générales	de GENNES
Pharmacologie et matière méd.	HAZARD
Physiologie	BINET
Physique médicale	STROHL
Problèmes alimentaires (c. t. pers)	RICHET
Radiologie médicale	DESGREZ
Technique chirurgicale	MOULONGUET
Thérapeutique	TURPIN
Thérapeutique chirurgicale	SENEQUE
Thérapeutique médicale	CHABROL

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES et AGREGES

	MM.		MM.
Anatomie	{ CORDIER		{ HUGUIER
	{ DEBEYRE		{ LAURENCE
	{ DELMAS		{ LEGER
Anat.Path.	{ Mle GAU-		{ OLIVIER
	{ THIER-V.	Pat.chirur.	{ PADOVANI
	{ BUSSER		{ POILLEUX
Bactériolo-	{ FASQUELLE		{ ROUX
gie	{ NEVOT		{ RUDLER
Biol. méd.	{ BOURLIERE		{ VERNE
	{ ETTORI	Pat.expéri-	{ MERKLEN
Chimie méd.	{ JAYLE	mentale	{ BERNARD
	{ SCHAPIRA		{ BOUDIN
Dermato-sy-	{ DEGOS		{ CASTAIGNE
philigraphie			{ CONTE
	{ BULLIARD		{ DECOURT
Histologie	{ COUJARD		{ DOMART
	{ DESCLAUX		{ DREYFUS
Hydrologie	{ DEBRAY		{ FAUVERT
Hygiène	{ BOYER	Pat,médicale	{ HAMBURGER
	{ DEPARIS		{ KOURILSKY
Médecine	{ DEROBERT		{ LAMY
légale	{ GAULTIER		{ MAURIC
Neurochir.	{ N...		{ MILLIEZ
Neurologie	{ de SEZE		{ PERRAULT
	{ GRASSET		{ RAMBERT
	{ LEPAGE		{ THIEFFRY
Obstétrique	{ MAYER		{ TURIAF
	{ MERGER		{ LAPLANE
	{ RAVINA	Pédiatrie	{ Marie
	{ VARANGOT		{ LEVY Mle
Ophtalmo-	{ OFFRET	Pharmacologie	{ CHEYMOL
logie	{ DESVIGNES		{ BARGETON
Oto-rhino-	{ HALPHEN	Physiologie	{ PARROT
laryngo.	{ MADURO		{ DOGNON
Parasitolo.	{ BRUMPT		{ DJOURNO
Parasito.	{ CHABAUD ff	Physique	{ GOUGEROT
coloniale		médicale	{ BARUK
	{ ABOULKER	Psychiatrie	{ MICHAUX
Pat.chirur	{ BAUMANN	Psychiatrie	
	{ GOSSET	infantile	

	MM.		MM.
Stomato.	CHAPUT (Mme)	Thérapeutique	BROUET
Urologie	KUSS	(chargé de l'ens.)	

III.- PROFESSEURS HONORAIRES
et AGREGES RAPPELES à l'EXERCICE, -
pour le service des examens.-

MM. BASSET (Pathologie chirurgicale), BRINDEAU (Obstétrique), GATELLIER (Clinique Chirurgicale), LE LORIER (Obstétrique), VAUDESCAL (Obstétrique).

IV.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET
AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE AN -
NEXE A TITRE PERMANENT. -

	MM.		MM.
Clinique chirur.	{		{ BOULIN
			{ BROUET
			{ CACHERA
			{ DELARUE
Clinique obstét.	{		{ GARCIN
			{ HAGUENAU
			{ LENEGRE
			{ MARCHAL
Clinique ophtal.	{		{ MOUQUIN
			{ SOULIE
Oto-rhino- laryngo.	{ AUBIN	Urologie	COUVELAIRE

Secrétaire de la Faculté			M. MOREL
Secrétaire-Adjoint			Mle CHAINTREUIL

Bibliothécaire en Chef			Dr. HAHN
Bibliothécaires	{		{ Mles DUMAITRE
			{ GOICHON
			{ LAURENT
			{ LE NOIR

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans
les dissertations qui lui seront présentées,
doivent être considérées comme propres à leurs
auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune
approbation ni improbation.

A mon Père,
le Docteur Jean AUBERT,

Dont l'expérience nous a
permis de mener à bien nos
études médicales.

A ma Mère,

Humble témoignage de ma pro-
fonde affection.

A mon Mari,
le Docteur Pierre VAYSSE,

Qui nous encouragea au cours
de nos études médicales.

A mes Enfants.

A ma Famille.

A mes Amis.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur Henri BENARD,
Professeur de Clinique Médicale à la
Faculté de Médecine de Paris,
Médecin Chef de l'Hôtel Dieu,
Membre de l'Académie Nationale de
Médecine,
Officier de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de
notre thèse,

Qu'il trouve, ici, l'expression de
notre respectueuse reconnais-
sance.

I. INTRODUCTION

L'acide para-aminosalicylique, ou P.A.S., dont le pouvoir antituberculeux n'a été constaté qu'en 1946, connaît déjà des applications cliniques étendues, malgré leur mise en oeuvre récente. En moins de deux ans, cependant, les observations se sont suffisamment multipliées, pour qu'une première impression se dégage de ces essais thérapeutiques.

Le P.A.S. occupe déjà une place importante et précieuse dans le traitement de la tuberculose pleuro-pulmonaire et urinaire. S'il ne s'agit pas, avec ce corps, d'obtenir la guérison de la tuberculose, tout au moins obtient-on souvent des effets favorables, améliorant soit le traitement médical, antibiotique surtout, soit le traitement chirurgical, en relevant l'état général et local du malade.

Mais dans tout traitement chimiothérapique, en particulier lorsque celui-ci est de date récente, il faut s'attendre à payer un tribut plus ou moins lourd sous forme d'accidents toxiques, d'intolérance. Le P.A.S. n'échappe pas à cette règle, bien que nombreux soient les malades tolérants à cette thérapeutique.

Mais, un autre inconvénient du P.A.S. apparaît déjà, que ce corps partage d'ailleurs avec les mycothérapiques : nous voulons parler du développement de ces curieuses résistances du germe vis à vis du médicament, soit que celui-ci ait déjà été utilisé antérieurement chez le malade, soit que les bacilles

pathogènes présentent d'enblée des caractères de résistance qu'on a cherché à expliquer par l'utilisation du médicament en cause chez d'autres sujets responsables du contagé.

On se rappelle la très curieuse expérience clinique faite successivement avec les sulfamides, puis avec la pénicilline, qui après avoir connu dans la blennorrhagie des succès de l'ordre de 100 pour 100, ont vu leur pouvoir thérapeutique s'abaisser de moitié, d'où nécessité de revenir souvent au traitement local.

La question de la streptomycino-résistance en phtisiologie est très vite venue assombrir les espoirs qu'avait fait naître ce précieux antibiotique, qui continue d'ailleurs sa carrière dans le traitement de la tuberculose.

On a cherché à éviter, à minimiser ou à retarder l'apparition de la streptomycino-résistance du bacille tuberculeux; entre autres moyens, on a proposé l'association streptomycine-P.A.S.

Mais la résistance à l'acide para-amino-salicylique apparaît à son tour dans diverses souches de B.K. Et l'on propose aujourd'hui, pour abaisser cette résistance, l'adjonction de sulfones...

Il n'est nullement question de venir diminuer la valeur du P.A.S. chez le tuberculeux. C'est au contraire parce que ce corps est appelé à un grand avenir en phtisiologie, qu'il nous a paru intéressant de préciser, dans un travail d'ensemble, les intolérances et les résistances qu'il est possible d'observer à la suite de son emploi. Tout doit être mis en oeuvre pour que des incidents ou des échecs thérapeutiques ne viennent pas s'opposer à

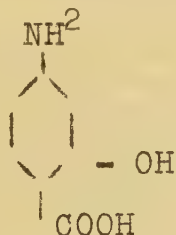
l'action favorable que le P.A.S. a indubitablement dans les infections bacillaires.

o°o

L'emploi du P.A.S. dans la tuberculose n'a pu être envisagé qu'après que furent faites des acquisitions en apparence fort éloignées de cette indication thérapeutique.

Il nous faut en effet, pour remonter aux sources, invoquer les travaux de BERNHEIM (1940) sur les possibilités d'oxydation du bacille tuberculeux. Cet auteur arrive à la conclusion que la consommation d'oxygène et la production d'acide carbonique par des souches de bacilles tuberculeux pathogènes peuvent être augmentées par les acides gras, l'alcool, les aldéhydes aromatiques et cycliques, l'acide benzoïque et l'acide salicylique. L'acide para-amino-salicylique agit comme catalyseur d'oxydation, effet très particulier à ce corps, puisque les isomères, distincts seulement par la différence de position du groupe OH restent inactifs à cet égard.

C'est en 1946 que le Suédois LEHMANN réalisa la synthèse de l'acide para-amino-salicylique, dont la formule est :



C'est à l'état pur une poudre cristalline blanche, fondant à 150° en se décomposant, présentant une solubilité inférieure à 0,1 pour 100 entre 20 et 25°. En solution, le P.A.S. est un liquide translucide, brun clair. Si à froid la solubilité n'est que de 30 %, à chaud toutes les proportions de concentration peuvent être obtenues ; il en est de même dans l'alcool méthylique, alors que la solubilité est faible dans l'alcool éthylique et l'acétone. Le P.A.S. ne se dissout ni dans l'éther ni dans le benzène, ni dans le chloroforme.

L'étude des taux de concentration sanguine du P.A.S. donne des chiffres extrêmement variables. VERAN a montré qu'il n'existait pas de seuil d'efficacité du produit, les limites de son efficacité résultant de l'échec anatomique du produit.

L'élimination du P.A.S. est rapide, obligeant à des prises fréquentes réparties sur le nycthémère. Avec une dose buccale quotidienne de 14 grammes, on obtient un maximum de concentration sanguine variant entre 1 et 10 mg pour 100 ; chez un même malade recevant des doses journalières identiques, la concentration varie d'un jour à l'autre. Une dose unique prise per os est éliminée par voie rénale en 10 à 12 heures.

Sur l'animal, la concentration sanguine apparaît toujours très faible. Enfin, l'action thérapeutique du P.A.S. ne s'adresse qu'au bacille de Koch, les autres souches microbiennes n'étant pas influencées.

Le P.A.S. a chez le tuberculeux une action antithermique et anti-sécrétoire des plus précieuses, bien que toujours transitoire ; cependant l'amélioration permet d'entreprendre la collapsothérapie. Mais les effets radio-cliniques sont quasi-nuls, en particulier

dans les tuberculoses cavitaires.

Mais surtout en quelques mois ou semaines se développent une résistance clinique et une résistance bactériologique aussi rapide et progressive que la résistance de la streptomycine.

° ° °

Avant d'exposer les incidents et accidents du P.A.S. nous rappellerons les utilisations thérapeutiques du médicament. Les incidents sont de nature diverse, troubles digestifs, fièvre, urticaire, érythrodermie, troubles hématologiques et neurologiques.

Nous envisagerons ensuite les manifestations de résistance à la thérapeutique par le P.A.S. et les mesures qui ont été envisagées pour les éviter ou les atténuer, en particulier l'association du médicament avec les sulfones, avec la streptomycine.

La place déjà importante qu'occupe le P.A.S. dans le traitement de la tuberculose justifie, pensons-nous, toutes les recherches consacrées aux obstacles qui risquent dans certains cas de limiter les effets favorables du produit. C'est dans ce sens que nous entreprenons la présente étude.

II. MODE d'ACTION

Nous avons dit que l'activité bactériostatique du P.A.S. vis-à-vis du bacille tuberculeux avait été découverte par un auteur suédois, J. LEHMANN en 1946 : cet auteur opérait avec le bacille tuberculeux virulent BCG. Ses travaux devaient être immédiatement repris et confirmés par SILVERS et par J. YOUNG cette même année 1946. VALENTIN, toujours en 1946 et toujours en Suède, faisait avec le produit des essais thérapeutiques dont les résultats furent encourageants. Ce fut le point de départ de recherches entreprises dans tous les pays afin de préciser le mode d'application, le mode d'action et les indications de l'acide para-aminosalicylique.

En 1948 L. RAGAZ constatait que la croissance du bacille tuberculeux pouvait être inhibée in vitro par des concentrations de P.A.S. entre 1 pour 30.000 et 1 pour 70.000. YOUNG et RALEIGH montrèrent que l'adjonction de plasma de boeuf ne modifie pas sensiblement l'activité de l'acide. Par ailleurs, fait primordial en clinique, les souches de bacilles tuberculeux devenues streptomycine-résistantes restent sensibles vis-à-vis du P.A.S.. Si in vitro on fait agir à la fois la streptomycine et le P.A.S. les effets bactériostatiques des deux chimiothérapiques ne se potentialisent pas, mais s'additionnent. Nous verrons par ailleurs qu'en ce qui concerne l'acquisition de la résistance du germe, cette association peut être précieuse.

On admet que le pouvoir bactériologique du

P.A.S. s'exerce par une action antivitaminique, qui d'ailleurs est encore insuffisamment connue. Selon YOUMANS, in vitro le P.A.S. en modifiant le système enzymatique des bacilles, le P.A.S. parviendrait également à transformer les réactions cellulaires des sujets infectés. A la nécrose, se substituerait une prolifération fibroblastique intense.

Cependant la comparaison entre l'activité curative de l'acide para-amino-salicylique et celle de la streptomycine chez la souris tuberculisée paraît en faveur de la première. Les travaux expérimentaux de LEVADITI, VAISMAN et P. LEVY ont en effet montré que la streptomycine agit curativement dans l'infection bacillaire de la souris, ses effets se traduisent non seulement par la longue survie des sujets, et par la rareté des récurrences, mais aussi par une poux-bacillose résiduelle ayant pour siège de lésions pulmonaires légères à caractères cicatriciels. Par contre, les effets curatifs du P.A.S. s'ils se superposent à peu de différence près à ceux de l'antibiotique fongique pendant un certain laps de temps, s'effacent ultérieurement pour déclencher des récurrences microbiennes fréquemment mortelles. LEVADITI explique de tels écarts par les trois possibilités suivantes :

ou bien il existe une accoutumance tardive des bacilles tuberculeux vis-à-vis de l'acide para-amino-salicylique ; on peut peut être ici envisager la création de mutantes résistantes ;

ou bien il existe un fléchissement des défenses organiques ;

ou bien encore, on devra envisager un certain épuisement de la capacité d'absorption

du médicament ;

enfin, on peut également envisager une association possible de ces trois facteurs.

III. RAPPEL CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE

Bien que les essais expérimentaux, *in vitro* et sur l'animal, aient montré la supériorité de la streptomycine sur le P.A.S. dans le traitement de la tuberculose, ce dernier corps trouve sa place en clinique, dans la plupart des formes de la tuberculose pulmonaire : tuberculose hilare, pleurésies séro-fibrineuses, pleurésies purulentes, fistules intra-pleurales post-opératoires, tuberculose caséeuse, tuberculose pulmonaire fibreuse ; en somme, c'est la forme cavitaire qui constitue la principale contre-indication au P.A.S. qui n'a aucune chance d'agir sur elle.

Le traitement général comporte une dose de 15 à 20 grammes par jour per os, en six à huit prises, chez l'adulte, le traitement devant être poursuivi plusieurs mois, avec une semaine de repos à chaque mois.

La voie intra-musculaire peut également être utilisée, pour pratiquer plusieurs injections par jour, chacune de 10 cc de la solution à 10 %. La voie intra-rachidienne enfin est parfois employée, à la dose de 10 cc de la solution à 5 pour 100.

Le traitement local est particulièrement indiqué dans les lavages de plèvre ou de fistules tuberculeuses ; on peut utiliser une concentration à 5, 10 ou 20 pour 100.

Dans l'ensemble, les résultats sont bons sans être extraordinaires (A. DELAUNAY). L'état général s'amende, avec reprise de l'appétit, augmentation pondérale. Mais l'expectoration ne paraît guère influencée, peut être

simplement les bacilles s'y raréfient-ils.

Les expériences cliniques des auteurs français, en particulier PARAF et ses collaborateurs, concernent des formes très hautement évolutives, et relativement récentes, en particulier des bronchopneumonies. Dans 90 pour 100 des cas traités, on a obtenu une amélioration rapide des symptômes généraux, fièvre, amaigrissement, des signes fonctionnels également. Mais à l'examen radiologique les améliorations sont inconstantes. Si les infiltrats, les lésions péricavitaires ont tendance à disparaître, les cavités demeurent inchangées.

Cependant PARAF pense qu'il est parfois possible par le traitement au P.A.S. de transformer une tuberculose grave d'apparence terminale en maladie curable. Ils ont entre autre pu rendre possible, grâce au traitement, la pratique d'un pneumothorax.

Les granulies ne paraissent guère bénéficier du P.A.S.

SIVRIERE est également d'avis que les effets sont nuls sur les tuberculoses miliaires et les méningites, que l'action est discutable en cas de tuberculose pulmonaire chronique, mais qu'elle est souvent rapide et excellente dans les pleurésies purulentes à B.K.

L'association P.A.S. streptomycine est actuellement universellement recommandée. Les deux produits, en effet, additionnent leurs effets antibiotiques. Les résultats expérimentaux de LEVADITI se sont confirmés en clinique humaine. On a parfois commencé par le traitement au P.A.S., pour passer ensuite à la streptomycine, ou inversement. Quant à PARAF, il utilise les deux produits simultanément.

IV. INCIDENTS ET ACCIDENTS

In vitro et chez l'animal, le P.A.S. s'est révélé de très faible toxicité. C'est sur ce caractère qu'est fondé le succès de ce corps, à activité bactériostatique propre et dont une autre propriété paraît aujourd'hui des plus précieuses : nous voulons parler du retard d'apparition de la streptomycino-résistance lorsqu'à l'antibiotique on associe le P.A.S.

Des doses élevées, prolongées, ont été parfaitement tolérées, atteignant jusqu'à plusieurs milliers de grammes (KREIS). Et cependant, les incidents thérapeutiques ne sont pas rares. Il existe tout d'abord des troubles digestifs banaux, n'atteignant jamais un degré inquiétant, malaise digestif, anorexie, nausées, brûlures gastriques, diarrhée, apparaissant soit au début, soit au cours du traitement par le P.A.S. On est alors parfois amené à interrompre la cure pendant quelques jours, rarement à l'abandonner définitivement.

Dans une récente statistique de DUROUX, les doses ayant été au total de 600 grammes à 2.000 grammes, per os, les troubles digestifs sont apparus dans 60 pour 100 des cas.

L'élévation thermique est une autre forme d'intolérance au P.A.S. DUFOURT et ses collaborateurs ont rapporté deux cas d'éruptions fébriles, très prurigineuses, scarlatiniforme dans un cas, urticarien dans l'autre, survenus vers le vingt-cinquième jour d'une absorption quotidienne de 15 grammes de P.A.S.. La récurrence est survenue en quelques minutes à la tentative de reprise du traitement. Ces accidents,

peu fréquents et bénins, n'en obligent pas moins à un arrêt définitif du traitement.

On doit à KREIS et ses collaborateurs une excellente étude des poussées fébriles susceptibles de venir compliquer le traitement par le P.A.S.. En quelques mois, huit observations ont été recueillies par KREIS, une par TAPIE et quatre par DAVIN et ROGERS. Il ne s'agit pas ici de poussées fébriles d'accompagnement au cours d'éruption, mais d'élévation thermique isolée, signe cardinal, sinon unique, de la réaction.

La forme en est variable. On peut voir survenir de grands accès isolés dont nous résumerons trois exemples dus à KREIS :

1. - Un jeune homme porteur d'un infiltrat excavé récent découvert à l'examen systématique, est mis au repos et au P.A.S. à la dose de 36 comprimés de 0 g,50 par jour en six prises, tandis qu'est créé un pneumothorax droit. La température est normale, et on ne note aucun trouble digestif. Puis brusquement apparaît une poussée fébrile à 39°4 accompagnée de sueurs profuses, la suppression du médicament amenant la défervescence en 24 heures. La reprise de 2 grammes de P.A.S. huit jours plus tard entraîne une nouvelle montée thermique à 38° avec malaise, urticaire et congestion faciale.
2. - Un grand tuberculeux cavitair bilatéral évolutif absorbe pendant dix-huit jours 12 grammes par jour de P.A.S. en poudre d'origine anglaise, puis du P.A.S. de fabrication suisse. La seule manifestation est une sensation de chaleur, de picotement laryngé dans la demi-heure qui suit l'ingestion du médicament. On diminue les doses ,

on interrompt le traitement ; à sa reprise trois jours plus tard apparaît un frisson avec hyperthermie à 40°4, la dose ayant été de 5 grammes. Treize jours plus tard une nouvelle tentative cette fois avec trois grammes entraîne une nouvelle poussée à 40° 2. Un mois plus tard, un nouvel essai n'entraîne pas de réaction thermique, mais les picotements laryngés, les quintes de toux exigent un nouvel arrêt. Un quatrième essai est à nouveau entrepris avec un gramme de P.A.S.. Il entraîne un clocher thermique à 39°6.

3. - Une malade atteinte de tuberculose nodulaire bi-apicale avec petite cavité est traitée par la dose quotidienne de 10 grammes de P.A.S. pendant 26 jours (20 comprimés en quatre prises). On fait en outre tous les trois jours une injection de streptomycine. On arrête le traitement de P.A.S. pendant dix jours à la suite d'une petite éruption faciale maculaire. A la reprise, apparaît un violent frisson avec hyperthermie à 40°, la fièvre tombant le lendemain de l'arrêt du traitement.

Une autre forme de réaction thermique consiste en fièvre à grandes oscillations, lorsque le traitement est poursuivi, et même parfois renforcé, la fièvre étant attribuée à la maladie et non au P.A.S.. La courbe thermique est alors oscillante, tandis que l'état général s'altère :

4. - Un malade de 48 ans est porteur d'un pneumothorax droit pour tuberculose nodulaire bilatérale. Mais une nouvelle poussée à gauche commande un traitement mixte : un gramme de streptomycine tous les trois jours, 16 grammes de P.A.S. chaque jour. La température s'élève à 37°7, puis survient un grand frisson avec élévation thermique à 39°9, cya-

nose, dyspnée, angoisse. L'impression de perforation doit être écartée devant les images radiologiques et la pression pleurale inchangées. La fièvre tombe brutalement lorsqu'on arrête le P.A.S. au neuvième jour. Une reprise du médicament élève la fièvre à 38° pendant quelques heures. Chaque nouvelle tentative s'accompagne d'une poussée à 38°8. L'état demeure excellent depuis que le produit est définitivement abandonné.

5. - Un malade en pleine poussée évolutive, avec fièvre à 39°, est soumis à un traitement de P.A.S. à la dose journalière de 10 grammes ; l'effet est rapidement favorable, en particulier la défervescence est obtenue. Cependant à partir du troisième jour apparaît de l'anorexie avec diarrhée, on élève cependant la dose journalière à 12 grammes 50, ce qui entraîne une poussée à 40° 1 ; la température, désarticulée pendant quatre jours, tombe en 24 heures lorsque le traitement est interrompu.

Le type fièvre prolongée est également observé, mais son origine médicamenteuse est plus difficile à établir :

6° - Une malade atteinte de tuberculose ulcéro-caséuse étendue bilatérale est soumise à un traitement de 16 grammes de P.A.S. et un gramme de streptomycine par jour, tandis qu'est créé un pneumothorax droit. D'abord bien toléré, le médicament entraîne au huitième jour une élévation thermique progressive atteignant en quatre jours 38°7 en l'absence de toute complication surajoutée. La suppression du P.A.S. entraîne en moins de 24 heures l'apyrexie. La reprise du traitement 15 jours plus tard est suivie, en quelques heures, de malaise,

bourdonnements d'oreille, congestion faciale, refroidissement des extrémités, fièvre à 40°. Cette fois encore la température redevient normale en quelques heures après la suppression du médicament.

7° - Une tuberculose ulcéro - nodulaire bilatérale traitée par le P.A.S. à la dose de 16 grammes et la streptomycine à la dose d'un gramme s'accompagne d'une élévation progressive de la température qui en cinq jours atteint 39°9. Chaque arrêt du traitement est suivi de défervescence, chaque reprise, de poussée thermique, alors que la streptomycine seule est bien tolérée.

On notera que ces accidents fébriles frappent les malades des deux sexes, les diverses formes de tuberculoses traitées par le P.A.S.. Ils apparaissent souvent vers la deuxième ou la troisième semaine, après une dose globale de 150 à 400 grammes, sans que l'importance des prises journalières paraisse intervenir. Les malades qui réagiront par une hyperthermie ne sont pas particulièrement sujets aux manifestations digestives. La fièvre se présente, soit en élévation progressive étalée sur plusieurs jours, soit en accès brusques à 39-40° persistant quelques heures et se renouvelant quotidiennement. La fièvre s'accompagne alors de cyanose ou congestion faciales, de sueurs, parfois de dyspnée et d'angoisse. Aucun signe clinique ou biologique particulier n'accompagne ces accès, sauf parfois un certain degré de peucopénie. Les antithermiques abaissent la fièvre, qui tombe régulièrement, généralement très rapidement, après la suppression du médicament. La reprise du traitement provoque immédiate-

ment une nouvelle élévation thermique. On peut éliminer une origine infectieuse, la bactériolyse entraînant des accidents de type réaction d'Herxheimer, la toxicité du produit, et l'on ne retiendra que la nature d'intolérance des accidents observés, probablement dûs aux impuretés contenues dans le médicament. Le cycle benzénique bi-substitué avec un groupement aminé sur une des chaînes latérales paraît responsable des manifestations d'intolérance observées (TZANCK).

o°o

Les phénomènes d'intolérance revêtent parfois la forme d'urticaire ; SECOUSSE en a signalé trois cas dans lesquels l'urticaire était isolée, et trois autres cas dans lesquels elle s'associait à d'autres manifestations dermatotropes ; un oedème de Quincke trois purpurés ; un cas de pityriasis et subictère ; enfin deux cas d'ictères. Ces manifestations ont disparu après la suppression du médicament ; elles ont surtout frappé les tuberculeux aux fonctions hépatiques antérieurement déficientes.

WAREMBOURG a décrit chez une malade recevant 20 grammes de P.A.S. par jour depuis quinze jours des taches pétéchiâles localisées aux membres inférieurs. Le temps de saignement et de coagulation était normal. Ici encore, les accidents ont cédé à l'arrêt du traitement, pour se renouveler à sa reprise. Un autre malade de WAREMBOURG a présenté une éruption urticarienne au niveau des membres inférieurs après deux jours de traitement au P.A.S. à la dose quotidienne de 20 grammes.

C'est sous forme d'érythrodermie que l'intolérance s'est manifestée chez une femme de 50 ans traitée par JOULIA par 15 grammes de P.A.S. par jour pour une bronchopathie traînante. Cette grande érythrodermie s'accompagnait d'infiltration, de desquamation, de prurit intense, d'une fièvre légère, d'une polynucléose avec éosinophilie à 37 pour 100. L'amélioration a été rapide, la guérison complète en dix jours. Une ingestion d'épreuve de 5 grammes de P.A.S. produit alors un retour éphémère des accidents. Dans un second cas, concernant une tuberculeuse de 50 ans, une reprise du P.A.S. après interruption a provoqué des accidents comparables, choc, frissons, fièvre élevée et crise d'urticaire.

Nous citerons encore le curieux cas d'eczéma professionnel par intolérance à l'acide para-aminosalicylique décrit par TZANCK chez une ouvrière de laboratoire manipulant le P.A.S.. L'eczéma affectait les régions découvertes. Les tests épicutanés ont été positifs aux différentes substances du groupe para : novocaïne, sulfamides, paraphénylènediamine. La guérison complète ayant été obtenue, on fait ingérer à la malade une dose de 25 centigrammes de P.A.S. qui provoque une violente réaction générale, une poussée aigue faciale.

Passons aux accidents hématologiques. Nous avons déjà vu que des purpuras sont possibles dans les manifestations d'intolérance au P.A.S. : purpura bénin avec temps de saignement et de coagulation normaux chez le malade de WAREMBOURG, purpuras chez trois malades de SECOUSSE.

Par contre, chez les malades traitées par

DUFOURT, le temps de coagulation était allongé fréquemment au cours du traitement par le P.A.S.. De plus, certaines malades présentent des ménorragies. Les modifications du temps de coagulation n'apparaissent qu'après plusieurs semaines de traitement. Il s'agirait d'une hypoprothrombinémie par action toxique du médicament sur le foie. La vitamine K est un traitement efficace de ces anomalies. Mais il semble prudent de surveiller le temps de coagulation et le taux de prothrombine chez les malades porteurs de tares hépatiques ou de diathèse hémorragique, et de suspendre le traitement par le P.A.S. au moment des interventions chirurgicales.

C'est encore un syndrome hémorragique, avec disparition transitoire de la prothrombine qu'a observé CROIZAT au cours d'une primo-infection tuberculeuse compliquée traitée depuis plusieurs semaines par la streptomycine, et depuis deux jours par le P.A.S. ce dernier paraissant vraisemblablement en cause.

Autre forme d'accidents hémorragiques, l'anémie hémolytique aigue qui paraît pouvoir compliquer le traitement par le P.A.S. effectué chez le nourrisson par les solutions buvables : JANET et ses collaborateurs ont observé le cas d'un nourrisson de six mois, atteint de primo-infection tuberculeuse, et traité par la dose de 2 g,20 de P.A.S. soluble en ampoules buvables ; rapidement éclata un syndrome d'anémie hémolytique aigue avec hémoglobinurie des plus graves. L'enfant guérit néanmoins après plusieurs transfusions sanguines. Les auteurs en l'absence d'une pathogénie évidente, ont attribué les accidents observés soit à une intoxication due au mode de préparation de l'acide para-aminosalicyli-

que soit à des phénomènes d'intolérance.

SEMELAIGNE et HUREZ ont, eux aussi, observé des anémies hémolytiques aiguës chez deux enfants traités par le P.A.S. ascorbique buvable. Il s'agissait d'enfants de trois et de cinq ans, atteints le premier de méningite tuberculeuse, le second de pleurésie sévère et prolongée de primo-infection. Après 15 et 20 jours de traitement, respectivement, à la dose de deux ampoules par jour de P.A.S. ascorbique soluble, est apparue une anémie hémolytique aigue toxique très intense, avec déglobulisation à 1.250.000 et 1.600.000. La cessation du traitement les transfusions de sang, devaient rapidement réparer cette anémie.

Deux autres cas analogues ont été rapportés par MERCIER et par LIEJARD. Il est possible que les accidents aient été dûs, ici, à une posologie défectueuse, des doses trop fortes étant administrées à des enfants trop jeunes. On invoque également la possibilité d'une instabilité du P.A.S. ascorbique soluble avec production de corps toxiques hémolysants. C'est l'opinion de M. R. DEBRE pour qui il n'y a pas lieu d'incriminer le P.A.S. lui-même, mais plutôt certaines modalités de préparation de ce médicament, modalités qui peuvent être, défectueuses et nocives.

o°o

Nous ne connaissons qu'un exemple d'accidents neurologiques survenus après administration de P.A.S. et vraisemblablement en relation avec elle. C'est le cas de PRUN, MOU-

RIQUAND & POMMATAN concernant une malade prenant depuis six jours du P.A.S. à la dose de quinze grammes ; après l'absorption d'une cuillerée de P.A.S. on voit apparaître une polynévrite diffuse à prédominance cubitale, avec éruption érythémateuse sur les membres. Les troubles devaient régresser progressivement. Un mois et demi plus tard, on donne une nouvelle dose de P.A.S. (quatre grammes) qui cette fois encore déclenche les mêmes troubles. Mais cette fois la paralysie cubitale bilatérale devait persister. Plutôt que d'un accident toxique, il faut parler ici d'un accident de sensibilité, mais affectant une forme inusitée.

V. RESISTANCE

L'apparition d'une streptomycino-résistance au cours de la tuberculose est un fait aujourd'hui bien étudié. L'emploi simultané du P.A.S. aurait pour conséquence de retarder cette résistance acquise. Mais nous voyons également des cas de résistance à l'acide para-amino-salicylique, résistance que l'on cherche à combattre par l'emploi des sulfones.

LEHMAN vient d'insister, à propos du titrage de la sensibilité in vitro du B.K. vis à vis du P.A.S. sur l'importance de l'inoculat, le résultat du test dépendant complètement du rapport entre le nombre de bacilles, et la concentration du produit. Malheureusement, la concentration du P.A.S. dans les tissus caséeux de tuberculeux traités n'est pas connue ; mais il est possible de déterminer le nombre des bacilles présents. L'insuffisance vasculaire péri-focale dans la tuberculose caséuse rend vraisemblable l'hypothèse selon laquelle la concentration du P.A.S. y est plus faible que dans les tissus bien vascularisés. On comprend alors que le bacille puisse se multiplier en présence d'une concentration de P.A.S. susceptible d'avoir, dans d'autres tissus, mais avec un nombre plus restreint de bacilles, un effet bactériostatique complet.

Quant à fixer la proportion relative du nombre des bacilles et de la concentration du P.A.S. dans les tests effectués in vitro, il est difficile de passer des constatations cliniques aux conditions réalisées au laboratoire.

La concentration sanguine de 1 mg,50 pour 100 paraît donner une réponse thérapeutique favorable en clinique humaine. Mais la concentration tissulaire est un peu inférieure à celle du sang. On doit pouvoir raisonnablement admettre qu'une inhibition quasi-totale de la croissance bactérienne est obtenue à des concentrations tissulaires inférieures aux concentrations sanguines : au-dessous d'un taux de 1 mg, 50 pour 100, l'arrêt de la croissance in vitro varie selon les milieux utilisés. Avec le milieu de Sauton, l'inhibition de croissance pour un taux de P.A.S. de 0,15 mg pour 100 est obtenue dans 80-95 %. LEHLAN pense qu'il est justifié pour les test in vitro d'employer un nombre de bacilles tel qu'une bactériostase presque complète s'accomplisse à des concentrations variant entre 0,15 et 0,015 mg pour 100 de P.A.S.

RIST et VERAN viennent de rappeler qu'après une première phase de deux ou trois mois de résultats brillants, le traitement du P.A.S. présente une seconde phase au cours de laquelle l'état du malade reste stationnaire ou s'aggrave. On s'est demandé si cette phase de résistance clinique s'accompagnait d'une phase correspondante de résistance microbienne. Dès 1947 WIDSTROM avait constaté la pullulation des germes pathogènes en présence du P.A.S. après deux mois de traitement (1947). DELAUDE a démontré que cette résistance microbienne était réelle, mais d'abord considérée comme rare, alors que la streptomycine-résistance est fréquente - on a dû reconnaître qu'en réalité il s'agissait d'un phénomène courant, aux conséquences pratiques importantes. NIITI et ses collaborateurs ont en effet démontré que les bacilles de 17 malades soumis pendant 80 - 130 jours au traitement par le P.A.S. présentait une résistance bien supérieure dans

13 cas à celle des germes provenant de malades non traités par cet acide. DADDI constate sur 26 souches une résistance augmentée de 10 à 1.000 fois dans 20 cas soit 76 %. La résistance est accrue de 20 à 100 fois dans 24 souches sur 32 malades traités par BRUN. RIST et VERAN enfin constatent que la résistance est accrue de 5 à 100 fois dans 61 % des cas chez les malades traités.

Or, chez les sujets non soumis au traitement par le P.A.S. on trouve quelques très rares germes résistants à cet acide. On comprend alors que le traitement étant mis en oeuvre, ce soit ces germes qui donnent naissance à des populations très résistantes. La méconnaissance prolongée de la P.A.S. résistance provient sans doute par ailleurs du fait que la méthode de titrage est plus difficile que pour la streptomycine.

Les recherches de RIST et VERAN chez 43 malades traités pendant 8 à 36 semaines par 20-25 grammes de sel sodique de P.A.S. per os et par jour ont montré qu'au cours du traitement, la proportion de souches qui résistent in vitro à 2,5 y de P.A.S. augmente tandis qu'apparaissent des souches qui tolèrent 12,5 ou 50 y par cm³. Les souches P.A.S. résistantes apparaissent presque aussi rapidement que les souches streptomycino-résistantes. Si avant le traitement, 11 pour 100 des souches résistent à 2,5 y de P.A.S., après 56 jours, la proportion des souches résistent à cette dose est de 43 %, après 70 jours de 61 % après 126 jours de 88 % et après 182 jours de 100 %, chiffres supérieurs à ceux de la streptomycino-résistance, (62, 5 % de souches résistent à 2,5 y après 224 jours de traitement). Ces chiffres ont été obtenus par RIST et VERAN chez des cavitaires. Mais ils sont identiques à ceux des autres auteurs, pour d'autres formes de tuber -

culose pulmonaire.

Alors que RIST et VERAN pensent que cette résistance est irréversible, NITTI la considère réversible pour les taux bas ou moyens; WESTERGREEN ne voit apparaître cette résistance sur 350 souches qu'à partir du sixième mois de traitement. Quant à DEBRAY, il n'a pas encore noté de résistance acquise au P. A.S. en tuberculose urinaire.

Du point de vue pratique, disons que le P. A.S. utile en tuberculose pulmonaire non cavitaires - et même parfois cavitaires, pour la préparation à la collapsothérapie - a surtout pour intérêt de retarder l'apparition de la streptomycine-résistance dans les traitements associés. Le P.A.S. serait utilisé seul pendant quelques semaines (quatre à six RIST) lorsque le but recherché est la disparition des bacilles, ou même simplement l'action sur les formes nodulaires récentes, action antithermique, antisécrétoire pré-opératoire. Si on vise plus haut, on s'adressera à l'association P.A.S. streptomycine. Pour RIST et VERAN, les cures alternées P.A.S. et streptomycine risquent d'entraîner une double résistance, aux deux médicaments. DEBRAY pense également que l'association P.A.S. streptomycine ne présente que des avantages; mais en dehors des indications de l'antibiotique, l'emploi du P.A.S. seul reste justifié.

Si la streptomycine est contre-indiquée, ou si elle doit être réservée pour des indications plus urgentes, si enfin on est en présence de streptomycine-résistance, on saura associer P.A.S. et sulfones. RIST et VERAN viennent de publier quarante observations, dont la moitié ont été traitées par le P.A.S. et 80 mg de sulfone mère per os, et 1-2 grammes de succinyl sulfone en injections intra-musculaires. Et. BERNARD, KRÉIS et COLETOS a -

vaient montré que l'association à la streptomycine de sulfones abaissait la streptomycino-résistance. Dans la série de RIST & VERAN, 224 jours après le début du traitement, des bacilles P.A.S. résistants étaient trouvés chez 75 % des malades traités par l'acide seul, et chez 47 % seulement des malades ayant reçu un traitement mixte P.A.S. sulfones. Les résultats cliniques par contre ne semblent pas dépendre de ces constatations, et ne sont pas meilleurs en cas de sulfones associés. "Mais la qualité bactériologique des améliorations est meilleure chez les sulfonés". C'est à dire que les cas dans lesquels la bacilloscopie s'est négativée sont plus nombreux, la résistance apparue malgré l'amélioration a été constatée dans 4 cas sur 13 malades "sulfonés" et dans 10 cas sur 15 chez les "non sulfonés". Ce sont les malades dont les souches étaient in vitro les plus sensibles à la sulfone mère qui ont le plus bénéficié de l'association P.A.S. Sulfones.

Les premières expériences cliniques montrent donc que le P.A.S. possède chez le tuberculeux pulmonaire une action anti-thermique et antisécrétoire des plus précieuses, bien que transitoires, et qui permet de réaliser la collapsothérapie dans des cas où elle était impossible à pratiquer. Si le P.A.S. seul ne paraît avoir aucune action radiologique et bactériologique en particulier dans les tuberculoses cavitaires, si une résistance clinique et bactériologique se développe en quelques semaines ou mois de traitement, dans des proportions comparables à celles de la streptomycino-résistance, il faut savoir que des associations médicamenteuses dans lesquelles figure le P.A.S. sont des plus efficaces:

adjonction de sulfones au P.A.S. pour abais

ser dans une très large mesure la proportion de la résistance au P.A.S.

association du P.A.S. et de la streptomycine pour éviter ou abaisser la streptomycinorésistance.

Ainsi comprise, la place prise par le P.A.S. dans le traitement de la tuberculose pulmonaire est pleinement justifiée. C'est une place importante, mais judicieusement limitée.

VI. CONCLUSIONS

- I. - Les propriétés bactériostatiques de l'acide para-amino-salicylique, connues depuis cinq années, sont actuellement largement utilisées dans le traitement de la tuberculose. Cependant, il convient de bien préciser la place que doit occuper ce corps si l'on veut obtenir de lui le maximum d'efficacité.
- II. - L'acide para-amino-salicylique ou P.A.S. ne vise pas à "guérir" la tuberculose. Mais il possède un effet antithermique et anti-sécrétoire précieux, permettant ou facilitant, la collapsothérapie dans des cas où elle ne pouvait être pratiquée.
- III. - Cependant, deux ordres de faits entravent l'action heureuse du P.A.S. :
- les faits d'intolérance, fréquents, généralement bénins, mais toujours susceptibles de suspendre ou de faire abandonner le traitement ; ils sont cliniquement polymorphes, généraux, cutanés, hématologiques, neurologiques ;
- les faits de résistance, la P.A.S. résistance se développant en quelques semaines de traitement, avec une fréquence et une rapidité comparables à celles observées dans la streptomycino-résistance.

IV. - Pour obtenir du P.A.S. le maximum d'action et le minimum d'inconvénients, on saura :

associer P.A.S. et streptomycine, ce qui retarde ou atténue la streptomycino-résistance ;

associer P.A.S. et sulfones, ce qui évite la P.A.S. résistance,

V. - Ainsi comprise, l'utilisation du P. A.S. en thérapeutique antituberculeuse se présente avec le maximum de chances de succès. Le P.A.S. occupe en phtisiologie une place importante, mais qu'il faut savoir limiter, si on ne veut pas courir au devant des échecs, et des accidents.

Vu :

Le Président de Thèse ;
signé: BENARD

Vu :

Le Doyen ;
signé: BINET

Vu et Permis d'Imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé: JEAN SAHRAILH.

VII. BIBLIOGRAPHIE

- J.H. BEKKER Bacilles tuberculeux et a -
Jorgen LEHMAN gents chimiothérapiques. Sen-
sibilité, résistance et dé-
pendance.
XIème Conf. Union Intern.
contre la Tub. Copenhague, 3-
6 sept. 1950.
- J. BRUN Polynévrite sensitivo-motrice
C. MOURIQUAND diffuse avec parés. cubit. double
E. POMMANTAN persistante, survenue après
absorption de P.A.S.
Soc.Méd.Hôp.Lyon Add.Séance du
5 déc.1949.
- CROIZAT Syndrôme hémorragique avec dis-
FAVRE-GILLY parition momentanée de la pro-
CREYSSSEL thrombine au cours d'une primo-
Mme MILHET infection tuberculeuse compli-
quée, traitée depuis plusieurs
semaines par la streptomycine
et depuis deux jours par le P.
A.S. - Responsabilité probable
de l'acide para-amino-salicyli-
que.
Soc.Méd.Hôp.Lyon 6 fév.1950
- J.R. DEBRAY Nouveaux aspects du traitement
de la tuberculose urinaire par
la streptomycine et l'acide pa-
ra-amino-salicylique.
Presse Méd.LIX p.368-369 24 mars
1951.
- A. DELAUNAY L'acide para-amino-salicylique
dans le traitement de la tuber-
culose pulmonaire. Synthèse de
Sénéol.Thérap.II n°8 p.307-310
fév.1949.

- A. DUFOURT Ménorragies et allongement du
C. OLLAGNIER temps de coagulation chez les
R. TOURAINE malades traités par l'acide
H. CAJFINGER para-amino-salicylique.
Soc.Méd.Hôp.Lyon 6 fév.1950.
- A. DUFOURT Eruptions fébriles dues à l'a-
C. OLLAGNIER cide para-amino-salicylique.
R. TOURAINE Soc.Méd.Hôp. Lyon 6 février 50.
- DUROUX Notre expérience du traitement
MASSON de la tuberculose par l'acide
MARTY para-amino-salicylique (P.A.S.)
TABUSSE Soc.Fr.Tub. 10 juin 1950
ABLARD
BIOCH
- H. JANET Anémie hémolytique aiguë chez
J. WEILL un nourrisson après absorption
Mme BERNFELD d'acide para-amino-salicylique
J. HARL en solution buvable.
HAQUIN Soc.Péd.4juillet 1950
- P. JOULIA Erythrodermie par intolérance
L. TEXIER au P.A.S. -
P. JONES Soc.fr.derm.9 nov.1950.
- W. JULLIEN Réflexions sur les accidents
consécutifs à l'emploi de l'a-
cide para-amino-salicylique
(P.A.S.) -
Le Poupon VI, p. 149 - 1950.
- B. KREIS Les poussées fébriles du P.A.S.
A. LIBERT Presse Méd.LVIII p.1285-1287
F. PAQUELIN 18 nov.1950
J. ABRIC
- LE MELLETIER Manifestations d'intolérance
GERPHAGNON fébriles cutanées et rénales
chez une malade traitée par le
P.A.S.
Soc. Fr. Tub. 13 mai 1950.

- C. LEVADITI
A. VAISMAN
P. LEVY
Ecarte entre l'activité curative de l'acide para-amino-salicylique (P.A.S.) et celle de la streptomycine chez la souris tuberculisée.
C.R. Soc. Biol. 14 mai 1949
- C. LIMICHIN
L'acide para-amino-salicylique (P.A.S.) dans le traitement de la tuberculose pulmonaire de l'enfant -
Thèse de Paris 1950.
- N. RIST
P. VERAN
B. BALLE
F. GRUMBACH
R. TRICHEREAU
La résistance du bacille tuberculeux à l'acide para-amino-salicylique (P.A.S.)
Presse Méd.LIX p.21-22 13 janv. 1951.
- H. SECOUSSE
TESSIER
JP.SECOUSSE
PENE
Plusieurs cas d'intolérance au P.A.S. dont un purpura.
Soc. Fr. Tub. 10 juin 1950.
- SEMELAIGNE
HUREZ
LEVESQUE
FIESSINGER
Anémie hémolytique aiguë chez deux enfants traités avec le P.A.S. ascorbique buvable.
Soc.Péd. 4 juill. 1950.
- SIVRIERE
L'acide para-amino-salicylique dans le traitement de la tuberculose pulmonaire et pleurale.
Presse Méd.LVI p. 791-793 13 nov. 1948.
- J. TAPIE
J. LAPORTE
J. MONNIER
H. BOUISSON
Réactions fébriles et manifestations d'intolérance au cours d'un traitement par l'acide para-amino-salicylique.
Bull.Mém.Soc.Méd.Hôp. Paris LXV p. 1201 - 1949.

- A. TZANCK
E. SIDI
HUBAULT Un cas d'intolérance à l'acide
para-amino-salicylique.
Soc.Fr.Dermatol. 9 nov. 1950.
- P. VERAN
N. RIST
COTTET
GUINOT Les sulfones associés au P.A.
S. dans le traitement de la tu-
berculose pulmonaire non mili-
aire.
Soc. Fr. Tub. 14 octobre 1950
- P. VERAN
GUINOT Le P.A.S. dans le traitement de
la tuberculose pulmonaire non
miliaire.
Soc. Fr. Tub. 14 oct. 1950.
- P. VERAN
N. RIST
BALLET
GRUMBACH
TRICHEREAU L'abaissement du risque de ré-
sistance au P.A.S. par l'asso-
ciation de sulfones.
Soc. Fr. Tub. 18 nov. 1950.
- P. VERAN
N. RIST
BALLET
GRUMBACH
TRICHEREAU La résistance du bacille de
Koch au P.A.S. -
Soc. Fr. Tub. 18 nov. 1950.
- P. VERAN Limites et risques du traite-
ment de la tuberculose pulmo-
naire non miliaire par l'acide
para-amino-salicylique.
Bull. Acad. Nat. Méd. 16 janv.
1951.
- WAREMBOURG
NIQUET
MANOUVRIER Purpura bénin-Eruption urtica-
rienne au cours de traitement
au P.A.S. -
Soc. Méd.Nord 28 avril 1950
- A. WESTERGREEN
NITTI
P. VERAN
N. RIST
Sven STAVENOW Résistance du Bacille de Koch
au P.A.S. -
XIème Conf.Union Int. Tub.
Copenhague 6 sept. 1950.

TABLE DES MATIERES

	Pages
I. Introduction	9
II. Mode d'action	14
III. Rappel clinique et thérapeutique	17
IV. Incidents et accidents	19
V. Résistance	29
VI. Conclusions	35
VII. Bibliographie	37

